



## Opponensi vélemény

***dr. Földes Gábor „A szívszöveti átépülés jelátviteli folyamatai” című MTA doktori értekezéséről***

### Bevezető

Az utóbbi időszakban jelentős fejlődésnek lehettünk tanúi a kardiovaszkuláris megbetegedések közös kimeneteli klinikai képéhez a szívelégtelenséghez vezető mechanizmusok feltárásában. A miokardium sejtek különböző okú, gyakran ischemiás vagy toxikus okokból kialakuló számbeli csökkenése, egy neurohormonális elemek által mediált eseményt indít el, melynek célja a károsodott pumpafunkció ellenére a perctérfogat igényeknek megfelelő fenntartása. A miokardium sejtek adaptív válaszában fontos eleme az adaptív hipertrófia, ami az egyes sejtek méret és funkcióbeli változásait foglalja magában. Az adaptív hipertrófia kialakításában a magasan differenciált szívmuscle sejtek funkcionális plaszticitása, egyfajta funkcionális dedifferenciálódással, a fetális anyagcsere és génprogram aktiválódásával jár.

A kompenzációs armamentárium ugyanakkor több ponton a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodásához, a kórkép progressziójához vezet. Ezen folyamatok feltárása ugyanakkor a szívelégtelenség folyamatának jobb megismerését a diagnosztika és a terápiás lehetőségek kiszélesedésének lehetőségét is magában hordozza.

Időszerű és kiemelt jelentőségű a jelölt témaválasztása, mely a legújabb generációs ismeretgyűjtés eszközeként a humán pluripotens őssejtekből differenciált szívmuscle sejteket alkalmazta a hipertrófia jelátviteli, az adrenerg válaszkészség és a sejtmagtranszport vizsgálatára, valamint a különböző klinikai szituációkban észlelhető megváltozott jelátviteli folyamatok azonosítására.



## Munkásság, általános leírás

A jelölt dolgozata 8 eredeti és 3 összefoglaló angol nyelvű közleményre épül.

Ezek összesített impakt faktora 50,612. Ezen közlemények körül 6-ban első 2-ben utolsó egyben megosztott utolsó szerző, melyek impakt faktora 34,347. Az összes tudományos dolgozatainak száma 38 összesített, melyekből 15 első 3 utolsó szerzős. A PhD megszerzése óta 34 közleménye jelent meg, ezek közül 24 az utóbbi tíz évben. Impakt faktora 150 közeli (a PhD alapjául szolgáló közleményeket nem adta meg), Hirsch indexe 17. Citációinak száma: 1442 melyből 1218 független. Emellett 6 könyvfejezet/ könyvrészlet szerzője. A publikációkból jól látszik, hogy a jelölt egy erős klinikai-alkalmazás orientáltságú alapkutatói munkacsoport csapat, meghatározó tagjaként dolgozik évtizedek óta. Tudományos munkássága kiemelkedően jól publikált és annak jelentősége idézetekkel megfelelően alátámasztott.

A dolgozat a klasszikus tudományos dolgozatok felépítését követi, ettől csak minimálisan tér el, ez azonban számottevően nem nehezíti a dolgozat értelmezhetőségét. A dolgozat nyelve magyar, megfogalmazásai gondosak, néhol átüt az eredeti angol nyelvű szövegek átültetésével kapcsolatos nehézség, azonban ez anglicizmusok visszatérő alkalmazásától eltekintve sehol nem veszélyezteti az érthetőséget. A munka arányos terjedelemmel, 101 oldalon foglalja össze a szerző fenti két témakörökben végzett kutatásait, melyet 13 oldalnyi, a téma szerteágazó irodalmát figyelembe véve példás mértéktartással összeállított irodalmi hivatkozás kíséri. Az utóbbi esetében a számozatlan, névsorszerű felsorolás indokolatlan lapozgatásra és keresgélésre kényszeríti az olvasót a tudományterületben általánosan alkalmazott Harvard/Vancouver stílushoz képest.

Tekintettel az alkalmazott kísérletes módszerek sokszínűségére, szükségesnek éreztem volna egy, az ezeket, a témában kevésbé járatos olvasó számára nem kellően részletes szövegek közötti információkat kiegészítő függelék formájában történő bemutatására. Az olvashatóságot javíthatta volna a korábban közzétett közlemények eredeti nyelven történő melléklet formában történő csatolása, bár ezek elektronikus úton elérhetőek, beszerezhetőek.



A valódi dolgozat a tartalomjegyzéket, előrevetett rövidítés és felesleges ábrajegyzéket követően a 9. oldalon egy 15 oldalas bevezetővel kezdődik. Megjegyzendő, hogy a rövidítéseket gyakran és konzekvensen alkalmazta, ezek feloldását azonban sok esetben a rövidítések jegyzéke nem tartalmazza. A bevezető röviden bemutatja a szívizomsejtekben a szívelégtelenség folyamata során lejátszódó folyamatokat a nekrosis és programozott sejthalál fő jelátviteli szekvenciáit és a őssejtkutatás szívizom irányú differenciálódással kapcsolatos eredményeit. Célkitűzéseit meglehetősen furcsa formában 6, jórészt töredékes mondat formájában adja meg. A módszerek 12 oldalon – sajnos jórészt folyószöveg formájában megadott része a dolgozat legnehezebben olvasható része. Ez sajnálatos mivel a metodikai ismeretek alapvetően befolyásolják a kutatási eredmények megértést célzó átadását. Ez a korábbi közlemények vonatkozó részeinek lefordításával csak töredékesen valósítható meg. Ez a cél csak a 3.10 és 3.11 bekezdésben a high-content mikroszkópia bemutatásánál valósul meg elfogadható mértékben. A többi módszer esetében is célszerű lett volna az elveket bemutató kidozottabb megjelenítés, magyarázó ábrákkal történő kiegészítés. Ezt szervesen egészítheti ki az egyes konkrét vizsgálatokkal kapcsolatos specifikus metodikai kérdések Appendix formában való ismertetése.

Az eredmények bemutatása tömör, érthető. Ábrái és táblázatai áttekinthetőek, könnyen értelmezhetőek.

A vizsgálatok külön történő diszkusszióját követően a további vizsgálatok irányát meghatározó összefoglalás is erőssége a dolgozatnak.



## Az új tudományos eredmények összefoglalása

1. A jelölt sikerrel alkalmazta a humán pluripotens őssejtekből differenciált szívizomsejteket a hipertrófia jelátvitelének vizsgálatára. Demonstrálta, hogy a létrehozott sejtek alkalmasak a humán hipertrófiás jelátvitel vizsgálatára és alkalmasak lehetnek új terápiás célpontok azonosítására.
2. Kardiotoxicitási próbákat dolgozott ki a kardiotoxikus szerek hatásának vizsgálatára, melyek alkalmasak lehetnek a humán sejtípusok válaszkészségének vizsgálatára.
3. A szívizomsejtek eltérő válaszkészségét az adrenerg jelátvitel rendszer összetett, többszintű különbségeire vezette vissza. Az őssejtekből létrehozott humán szívizomsejtek több eltérését azonosította a felnőtt kamrai szívizomsejtekkel összevetésben
4. Igazolta, hogy az őssejt eredetű sejtek ADRA receptor izoform expressziója különbözik a felnőtt kamrai sejtektől, ami a G-protein és protein kináz eltérő aktivitásával az adrenerg stimulusokra adott eltérő válasz magyarázata lehet.
5. Kimutatta, hogy a szívizomsejtek hipertrófiás válaszkészségéért a sejtmagtranszport megváltozott jelátviteli folyamatai és az import/export változásai felelősek. Ezen folyamatok mediálásában a mitogén aktivált kinázok játszanak szerepet.
6. Igazolta, hogy a szívizomzat és a szívizomsejtek átépüléséért felelős jelátviteli folyamatok több ponton átfedést mutatnak a tumoros szöveti folyamatok szabályozásával. Az adrenerg és aldosteron függő klinikai terápiák a tumor-indukálta szívszöveti atrófiát és a szívizomsejt átépülést gátolják.

## Összefoglaló vélemény

A dolgozat jó stílusban, az orvosi szaknyelv szabályai szerint íródott, nagyon precíz, szinte hibátlan kivitelben.

A bemutatott kutatómunka jelentősen hozzájárult a humán pluripotens sejtekből történő kardiális differenciálódású sejtvonalak felhasználásához és a kardiovaszkuláris megbetegedések molekuláris hátterének pontosabb megértéséhez. A jelölt kiemelkedő



munkát végzett a humán pluripotens őssejtvonalak laboratórium körülmények között történő vizsgálatában. Kutatásai során a szerzett kardiális megbetegedések mechanizmusainak vizsgálatában sikerrel alkalmazta modellként illetve a toxikológiai vizsgálatok tesztrendszereként. Ugyanakkor az eljárás előnyei és haszna mellett rámutattak a módszer jelenleg fennálló korlátjaira. Ezek figyelembevételével az ezen a területen elért eredmények fontosak és ígéretesek, de a klinikai jellegű alkalmazhatóság előtt még számos nehézség áll.

## **Kérdések, megjegyzések**

Őssejtek és őssejt eredetű kardiális sejtek, ideértve a kardiomyocitákat, endotheliális sejteket és vaszkuláris simazizomsejtek implantációját több klinikai vizsgálatban is megkísérelték a miokardium pótlására alkalmazni. Hol látja ezen vizsgálatok sikertelenségének kulcsát? Úgy tűnik, hogy az egyidejű revaszkularizáció és az sejttérápia kombinált megközelítése az ischaemiás cardiomyopathiában javíthatja a hatékonyságot. Elképzelhetőnek tarja-e, hogy az őssejt eredetű kardiális sejtek alkalmazása a közeljövőben a klinikai gyógyítás része legyen? Melyek az ilyen irányú fejlesztések fő irányvonalai?



## **Összefoglalás**

A doktori értekezés számos új eredményt tartalmaz, melyek rangos nemzetközi folyóiratokban is publikálásra kerültek. Ezek alapján a mű hiteles adatokat tartalmaz, hozzájárul a tudomány és a gyakorlati orvoslás továbbfejlődéséhez. Ezért a nyilvános vita kitűzését javaslom és sikeres védelem esetén a doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez.

Prof. dr. Komócsi András  
az MTA doktora

Pécs, 2019 június 25.